Flash Notes

Pharmacology | Chapter 1

BLOOD

نيجى بقا للـ Antidote

فيه عنوان كدا فى الكتاب مكتوب عليه الـ Antidote ساعات بدل الـ antidote بنكتب حاجة اسمها Reversal of action، يعنى لو طلع شغل الـ Heparin أزيد من اللازم أوقفه إزاى ؟؟
يعنى أول حاجة أعملها طبعًا إن انا اوقف الـ Heparin صح ؟! وحاجة تانية سهلة اوى إن انا أديله Fresh Blood مش Blood Transfusion عشان أعوض الـ Coagulation Factors اللى مش شغالة دى، اللى يهمنى بقا فى الموضوع إيه ؟؟
إيه هو الـ Antidote إيه هو الدوا اللى هيضيع شغل الـ Heparin اللى إحنا قولنا عليه من شوية ؟؟
Protamine Sulfate
اشمعنا دا بالذات بقا ؟؟
عشان هو Electropositive و Basic compound لما يمسك فى الـ Heparin يعمل حاجة اسمها Chemical Antagonism أو Chemical Neutralization، هو حسبته سهلة أوى كل 100 وحدة من الـ Heparin محتاجين 1 mg of Protamine مفهومة ؟! يعنى العيان شوفه بياخد قد إيه من الـ Heparin وقصاد كل 100 وحدة بياخدها اديله 1mg of protamine.
فيه حد من أساتذتنا دايمًا بيسأل سؤال فى الشفوى على الحتة دى ويجى عند حتة الـ Antidote يسمع منك لازم ان الـ Protamine is chemical antagonism يعنى لازم تقوله النقطة دى.

الحاجة التانية أما يسألك عن الـ Antidote اللى هو Protamine Sulfate يقولك يحصل إيه لو ادينا جرعات كبيرة من الـ Protamine ؟؟
الـ Protamine دا لما تدى منه جرعة كبيرة شوية ممكن يشتغل as anticoagulant هو يبقى عامل زى الـ Heparin، هو عليه شحنة موجبة مش كدا ؟! الـ Heparin كان عليه شحنة سالبة هى د اللى بيعمل شغله عن طريقها لما تدى Protamine Sulfate كتير ممكن يفقد الشحنة الموجبة ويتحول إلى electronegative compound ويشتغل كـ elloheparin يبقى الـ action بتاعه is similar to heparin فخلى بالك، بس الـ dose لازم تكون محسوبة كويس لأن overdose of protamine act as anticoagulant تعمل نزيف بقا هى كمان .

بالنسبة للاستعمالات

VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

طبعًا انت هتضطر تلتزم بالكتاب بس انت من اللى احنا قولناه من الصبح كدا هو أهم استخدام للـ anticoagulant إيه ؟؟
يعنى وقاية ولا علاج ؟؟
وقاية غالبًا وقاية مش كدا ؟!
الدور الأحسن فيه إن أنا أمنع تكوين الجلطات أو أمنع إن بعد ما تتكون الجلطة تحصل جلطة جديدة أو يحصل embolism صح ؟!
وياترى هينفعنى فى الـ red thrombus ولا فى الـ white thrombus ؟؟
Red اللى هي موجودة فى الـ veins صح ؟؟
يبقى هو mainly بيتاخد For Prophylaxis و Mainly for red thrombi اللى موجودة فى الـ veins.
كتاب القسم كاتب Treatment of كاتب treat venous thrombosis هو خلاص لو حصل DVT الدوا دا مش هيضيع الجلطة اللى already موجودة، مفهوم ؟! يعنى أنا بس إيه بقولك الكتاب هو مش غلط لكن هو ماكنش عندنا زمان الحقيقة غيرهم، ماكنش عندنا Fibrinolytics فكان دايمًا اللى يجيله DVT نمشيه على anticoagulant وخلاص لكن لو انت فعلًا عايز تدوب الجلطة اللى موجودة عايز تعالج فعلًا الـ thrombus <- you have to use thrombolytics.

تانى استعمال Pulmonary Embolism ماشى، اللى هو جاى غالبًا بـ DVT.
الـ Myocardial Infarction طبعًا علاج الـ infarction دلوقتى يعنى من ضمن الأدوية اللى هتتاخد سيبك بقا من أنا أدى Analgesic والكلام دا، علاجه حاجتين إن أنا أدى antiplatelets وإن أنا ادى Fibrinolytics صح ؟!
ماعدش حد بيعتمد اوى أنا ممكن ادى Locally كدا لحد ما أوصل المستشفى مع الـ Aspirin لكن العلاج الأساسى عايز تعمل نوع من الـ Antiplatelets action يبقى أدى الـ Aspirin أو غيره لازم أدى حاجة تدوب اللى هو Plasminogen Activator اللى إحنا هسمعهم إن شاء الله.
الـ Cerebral Thrombus نفس الفكرة مش هيبقى effective أوى لأنها غالبًا arterial فمش هيجيب نتيجة أوى.

الاستعمال نمرة 2 دا هو الأساس بقا Prophylaxis to prevent post-operative هو مكتوب الحقيقة various venous هو مفيش various فى الموضوع هى النسخة اللى فاتت من الكتاب كان بدل ما كاتب venous كاتبها various فلما قولنا فيه spelling mistake خلاهم الاتنين بقا various venous هى مفيش كدا هى اسمها Prophylaxis of venous thromboembolism وقالك بقا إن مش مهم أوى فى الـ arterial أوى لأنها أساسًا عبارة عن Platelets aggregation الاستعمالين على فكرة لما تلاقى الجدول فى كتاب القسم مفتوح كدا واخد heparin وwarfarin يبقى زى حاجة common مش كدا ؟! لما تلاقى مفيش خط فى النص يبقى الاستعمال دا ينطبق على الـ heparin وينطبق على الـ warfarin.

الاستعمال التالت هو to prevent blood coagulation هو invitro بقا فى عمليات الـ Blood transfusion وبنك الدم والكلام دا ولو اعتبرنا ان هو Anti-hyperlipidemic عن طريق إنه بيكسر الـ lipid بـ Lipoprotein lipase، طب بالمناسبة فى الـ DVT أحسنلى الـ heparin ولا الـ warfarin ؟؟
إحنا لسه مأخدناش الـ warfarin عارف بس مبدأيًا كدا هو أنا لازم أبدأ بالاتنين مش كدا ؟! الـ heparin الميزة بتاعته إنه بيشتغل على طول وعيبه إنه short duration ولازم يتحقن فلازم العيان يقعد فى المستشفى ونتابعه والكلام دا، الـ warfarin بقى العيب اللى فيه إنه delayed onset يقعد شوية لحد ما الجسم يتخلص من الـ

factors اللى already موجودة بس الميزة اللى فيه إنه بيتاخد oral فممكن أخلى العيان بقى يروح بيته ونبقى نعمله اختبارات بقا نتابع بيها، أما إن شاء الله بقا نتكلم عن الـ warfarin هنعرف إن الـ warfarin دا مؤكد إنه teratogenic "مؤكد" يتولد الطفل اللى ليه أم خدت warfarin <- during pregnancy يتولد مشوه وليه شكل مميز كدا تلاقى فيه عنده مشاكل فى تكوين العضم بتاع وشه شكله كدا مرعب عشان كدا ممنوع تمامًا فى الـ pregnancy يبقى الست اللى مش هقدر أمشى معاها بـ heparin و warfarin وبعدين أبطل heparin وأكمل warfarin هى الحامل مش كدا ؟! دى هتفضل تاخد بقا heparin على طول على اعتبار إن إحنا بنتكلم إن هو مبيعديش الـ placental barrier دا بالنسبة للاستعمالات بتاعته.

العيوب بتاعته

طبعًا أشهر عيب فيه فى اى دوا من بتوع الـ anti coagulation والـ fibrinolytic والكلام دا هو الـ bleeding أو الـ hemorrhage ويا ريت فى الامتحان يا ريت لما تكتب كدا أول عيب hemorrhage اكتب إزاى بتوقف الـ hemorrhage أو إزاى تعالج الـ hemorrhage دا، جميعها كدا الحاجات اللى فوق البيعة دى تخلى الواحد يتعاطف مع الطلبة فى حاجات كتير أوى، يعنى هنكتب جنبه إيه ؟؟

treated by: 1- Stop heparin. 2- Fresh blood transfusion.

وأهم حاجة طبعًا الـ Protamine Sulfate اللى هو antidote.

الـ Hypersensitivity عرفنا سببها very common إن هو جاى من animal source.

العيب التالت بقا اللى هو جديد شوية فى الـ heparin حاجة اسمها Heparin induced thrombocytopenia يقولوا عليها كدا اختصارًا HIT هم لقوا اللى بيحصل مع الـ heparin ألاقى انت عارف الـ Heparin بيلزق فى الـ platelets زى ما قولنا مش شوية مش كدا الـ un*** من ضمن عيوبه إنه كان بيلزق ف خلايا كتير من ضمنها الـ platelets فيخلى شكل الـ platelets بالنسبة للـ immune system بقى غريب فيبدأ الـ immune system يكون ضدها antibodies كويس ؟! يبقى الـ heparin وجوده هيـ induce antibodies against platelets اللى بيحصل إنه لما بيتكون Abs دى بيحصل حاجتين موجودين فى الكتاب الـ platelets الغريبة دى اللى شكلها غريب حصلها نوع من الـ extraction أو by the spleen up*** بيبدأ الـ spleen كدا وهى معدية ياخدها ويكسرها عشان بالنسباله هى عبارة عن حاجة غريبة، الخاصية التانية اللى بتحصل بقا حاجة بنسميها الـ thrombo أو الـ platelets aggregation إن الـ platelets اللى عليها heparin دى اتكون ضدها Abs واتجمعت مع بعض كدا وعملت زى platelets aggregation انت أخدت بالك من شوية فى الـ pharmacological actions قولنا ان هو فى الـ large dose بيشتغل كـ antiplatelets مش كدا ؟! تخيل بقا ان من ضمن عيوبه انه يعمل العكس إنه ممكن يـ induce platelets aggregation والسبب زى ما قولنا تكوين الـ Abs بسبب ان الـ heparin مسك فى الـ platelets وخلاها antigenic وأما حصل بقا الـ antigen – Ab reaction والكلام دا حصل aggregation of platelets

إيه اللى بيحصل بالفعل ؟؟

مش عارف دا اللى بيحصل فعلًا والله يعنى عايز ..

كدا أكتر ولا كدا أكتر ؟؟

بص هو لو حصل inhibition of aggregation ده مش هاخد بالى منه أو مش هيحصل مشكلة يعنى إذا العيان

نزف وأنا بديله heparin أنا ببقى عارف إن المشكلة فى شغل الـ heparin فبصلحه مش كدا ؟! هى المشكلهة كلها تبقى ان أنا أدى العيان heparin وأفاجأ إن حصله thromboembolism مش كدا ؟! بيصوا يلاقوا حصل العكس، حتى يسموها على فكرة فى كتب الباطنة والفارما Paradoxical thromboembolism يعنى حاجة عكس المتوقع وعكس اللى المفروض يحصل، دا أنا بديه عشان يمنع الجلطة فاكتشف إن العيان جاله جلطات فى الجسم نتيجة الـ paradoxical action أو نتيجة الـ thromboembolism معلش بس يا ريت نفتكر جنبها كدا إذا حصل thromboembolism <- we have to stop heparin immediately لازم لو heparin القديم دا بالذات عمل مشكلة thromboembolism مينفعش أكمل بيه وهدى حاجة بقى يسمها direct thrombin inhibitors مفهوم يا جماعة عشان لو حد بس فى الشفوى زنقنا ولا حاجة، لو الـ heparin القديم عمل مشكلة الـ thromboembolism لازم نقف، لازم نوقفه تمامًا وابتدى أعالج بقا الـ thromboembolism اللى عندى سواء القديم أو اللى ظهر جديد بحاجة متعملش مشكلة اللى هى اسمها direct thrombo inhibitors.

المشكلة الأخرانية بردو Thrombosis بردو الـ heparin ممكن يعمل thrombosis ملوش دعوة بالـ platelets بقا، هو الـ heparin بيشتغل إزاى للمرة العشرة آلاف بقا عمل activation of thrombin انت عارف بقا إن مع شغل الـ heparin الـ Antithrombin 3 بيحصله نوع من الـ deletion، الـ Antithrombin 3 ده وهو الـ heparin بيشتغل عليه بيمسك مع الـ thrombin الـ factors التانية وأكنه مش شغال ومع الوقت أبص ألاقى الـ Antithrombin 3 ده بقى قليل أوى، والـ Antithrombin 3 دا ربنا خلقه عشان يمنع الـ coagulation أبص ألاقى حصل ساعتها coagulation أو thrombosis فهمنا يا جماعة ؟! الـ thrombosis لو حصلت فى جميع الأحوال لازم أوقف الـ heparin.

العيب الخامس من العيوب اللى مش موجودة فى كل الكتب لكن فى الكتاب مكتوب إنه ممكن يعمل hyperkalemia لأنه بيمنع الـ aldosterone secretion أو الـ aldosterone synthesis فاكرين الـ aldosterone دا كان بيحوش ماية وملح ويرمى k^+ لو أنا منعت الـ aldosterone يبقى أنا عملت العكس عملت hyperkalemia، للأسف فى كتير من الأساتذة يقولك فى الشفوى إيه عمل تانى hyperkalemia ؟؟
K^+ sparing diuretic و B blockers لو كانت non selective ممكن تعملها ومهمين أوى ACE inhibitors والـ Angiotensin receptor blockers من الحاجات اللى ممكن تعمل hyperkalemia كان فيه كلام إذا كنتوا فاكرين الـ succinyl choline دا كان من الحاجات اللى ممكن تعمل hyperkalemia.

العيب اللى بعد كدا هو الـ alopecia اللى هى إيه بقا الـ alopecia دى ؟!
الشعر يقع هى بتبقى transient وreversible فيه ناس و هما بياخدوا الـ heparin شعره يقع وبعد ما يوقف الـ heparin يرجع تانى.
Osteoporosis موجود بردو ويُقال إن السبب فيها إنه بيحصل مشكلة فى الـ alkaline phosphatase الـ enzyme اللى ممكن يساعد على الـ bone mineralization يحصل نوع من الـ decrease أو الـ inhibition فممكن يعمل مشكلة Fracture أ غيره، دا بالنسبة للـ side effects.

الـ Contraindication

ينهيألى كلها منطقية يعنى إن شاء الله، يكون فيه allergy للدوا طبعًا very common زى ما قولنا مع النوع القديم للـ heparin دايمًا بردو كنت بتستغرب هما ليه كاتبين فى الـ contraindication <- bleeding disorders ولحد

دلوقتى الحقيقة مش قادر أوصل لإجابة يعنى هو أنا بدى الـ heparin عشان أمنع الجلطات مش كدا ؟! يعنى هى صعبة شوية بس مش مستبعدة أوة إن يكون العيان عنده heamophilia ويجيله بردو جلطات ساعتها مش هقدر أديله anticoagulant لأن الـ hemophilic patient ده أصلًا liable to bleeding وعنده مشاكل فى تكوين الجلطة.

الـ Intracranial hemorrhage بردو سؤال كدا لازم نسأل نفسنا فيه هو إيه اللى ممكن يخلينى أدى anticoagulant فى عيان عنده مزيف فى المخ ؟!
يعنى زمان كان فيه مشكلة كبيرة عندنا الـ Stroke فى العيان اللى بيجيلنا فى غيبوبة أو في شلل و مش عارف إيه الكلام دا اللى هو فيه مشكلة فى الت brain مش كدا ؟!
ممكن تكون thromboembolic حصل thrombosis فى الـ cerebral blood vessels ممكن تكون hemorrhage كان زمان يعنى عندنا صعوبة شديدة فى التشخيص عايز أعرف هل هى hemorrhagic ولا thromboembolic وهيكون العلاجين عكس بعض تقريبًا مش كدا ؟! فكنا زمان أحيانًا بنغلط وندى للى عنده cerebral hemorrhage بنديله anticoagulant عشان إحنا فاكرين إن هو عنده thromboembolism دلوقت مبقتش مشكلة الحقيقة خالص إحنا بنعمل C.T وmri والكلام دا بيقى خلاص واضح اوى هى hemorrhagic stroke ولا هى thromboembolic stroke.

الـ visceral carcinoma أى واحد عنده carcinoma طبعًا بخاف ان الـ anticoagulant يعمل bleeding الـ carcinoma نفسها كـ complication ممكن تعمل نزيف يزيد أوى لو أنا بديله anticoagulant.

الـ Threatened abortion حد فاكر دا كان عبارة عن إيه ؟؟
الـ Threatened abortion فى بداية الحمل كدا بيحصل contraction شوية فى بداية الـ uterus فيبتدى يحصل bleeding ودا إنذار إن ممكن يحصل abortion بعد كدا، طبعًا بما إن فيه bleeding مبديش بقى anticoagulant فمزودش احتمالات الـ bleeding فى الحالات دى.

Kidney and liver diseases مفهومة مش كدا ؟!
الـ Heparin metabolized by liver وجزء بينزل فى الـ kidney طبعًا دا مش absolute contraindication انا ممكن أصلح الجرعة بتاعتى فى أى عيان.

العمليات لو حصل وراها نزيف بتبقى كارثة بقا يعنى الـ brain والـ spinal cord والـ eye إنتو عارفين أى عملية ممكن يحصل post – operative hemorrhage فلو هو ماشى على anticoagulant ممكن يحصل complication جامدة أوى فى الـ organs دى خصوصًا فى الـ brain والـ spinal cord.

حاجة اسمها subacute bacterial endocarditis عارفينها انتو كلكوا لو اديت anticoagulant فى احتمال يحصل embolism وبتبقى للأسف septic emboli يعنى بتبقى embolus وinfected ببكتريا لو وصلت للـ brain أو الـ kidney تعمل subacute bacterial endocarditis.

الـ TB لو active يعنى لس محصلش heling أنا خايف من الـ bleeding انتو عارفين طلبعًا الـ complication بتاعت الـ TB ممكن يحصل hemoptysis فبخاف أدى anticoagulant.

لو عندى بقا أى ulcer فى الـ GIT سواء peptic ulcer أو ulcer colitis أو غيره.

هنقول بس حاجة صغيرة عشان نكون خلصنا الجزء دا معلش هحيركوا تانى كدا وهنرجع لصفحة 175 اللى هى العنوان اللى بنسميه parenteral anticoagulant هفكركوا كدا احنا قسمناها لـ 3 أنواع الـ heparin القديم اللى هو الـ high molecular weight دا خلاص شرحناه بقا فى الجدول المجموعة التانية اللى اسمها low molecular weight heparin

low molecular weight heparin

الأسامى بقا مش هتفيدك أوى الحقيقة لو قلتلك كلها أخرها parine مش هتنفع أوى يعنى الحكاية دى، عرفنا بنصنع إزاى بنجيب الـ heparin القديم ده و نعمل enzymatic polymerization بشيل أجزاء كدا ملهاش لازمة فى الـ molecule الكبير بتاع الـ heparin معتقدش يفرق معانا أوى الـ molecular weight هو مكتوب إن هو تقريبًا *** 5000 التانى القديم كان من 5 لـ 30000 مكتوب كان فى الجدول بردو اللى يهمنى فيه بقا هو بيشتغل إزاى؟؟

بردو بيشتغل by activation of antithrombin 3 بس لقو إن هو شغله الحقيقة selective على factor X الـ active وأقل بكتير أوى فى شغله على الـ other factors يبقى دى ميزة مهمة فيه إن هو فيه more selectivity عن الـ unfractionated وبالتالى احتمالات الـ bleeding ممكن تكون أقل بكتير من الـ unfractionated

*حد سأل سؤال * بيحصل نوع من الـ complex يعنى لما بدى دوا منهم بيمسك فى الـ Antithrombin وبيمسك فى الـ thrombin ويمسك فى X و إيه يبقى كلهم كدا شلة واحدة، الجداد بيمسكوا فى الـ Antithrombin 3 ويمسك فى factor X أو يمسك فى الـ thrombin أكتر من غيره لأن هو اللى الـ molecular weight والشحنة اللى عليه والشكل الكيميائى بتاعه مختلف شوية.

المزايا بقى

مرة جه سؤال كدا * أكتر من مرة * compare ما بين الـ unfractionated و الـ low molecular weight، ومرة جه سؤال Give reason ليه المجموعة بتاعت الـ low molecular weight بقت هى اللى بتستخدم بدل الـ unfractionated هو نفس الفكرة، هو على فكرة الاتنين فى الـ efficacy زى بعض يعنى الاتنين فى قدرتهم إنهم يمنعوا تكوين الجلطات مفيش فرق، هو الفرق المهم أوى الحقيقة اللى هو مكتوب عندنا نمرة 4 فى الكتاب إن هو safer than unfractionated heparin، safer بمعنى احتمالات النزيف فيه أقل عشان more selectivity، النقطة التانية إن هو بيتاخد subcutaneous وليه امتصاص كويس أوى للـ subcutaneous tissue و long $t_{1/2}$ هو الـ heparin القديم كانت الـ $t_{1/2}$ قصيرة فلازم كل 6 ساعات على الأقل أدى جرعة منه، الدوا دا بيتاخد once per 24 hours مرة واحدة فى اليوم إنتو عارفين من ضمن الحاجات اللى خليتهم يخترعوا الـheparin دا إيه ؟!

بره بقا فى العالم التانى اللى احنا منعرفوش ده عندهم حاجة اسمها تأمين صحى و التأمين الصحى دا البلد بتصرف فلوسه من الضرايب وغيره فدايمًا تكلفة العيان مهمة أوى يعنى العيان يدخل المستفى ياخد anticoagulant ويقعد فى السرير ويتعمله investigation كل شوية عشان أضمن إن الـ heparin شغال كويس دى حاجة مكلفة فلما اخترعوا النوع دا من الـ heparin كان من ضمن أهدافه إقتصادية، العيان اللى بياخد low molecular weight heparin مبيقعدش فى المستشفى ملوش إقامة هو مش محتاج عشان !؟

هو هيعدى الصبح كدا على عيادة الـ hematology خد حقنة تحت الجلد من الدوا ويروح يبقى أنا كدا وفرت إقامة

هل محتاج monitoring هل محتاج كل شوية أعمله Partial thromboplastin time ؟؟
التانى القديم دا قولنا عليه unpredictable فى الـ dynamics والـ kinetics مش عارف هيمسك فى إيه و هيشتغل منه اد إيه، لكن دا إلى حد كبير أوى predictable <- pharmacodynamics و pharmacokinetics احتمال إن هو يلزق فى الـ endothelium والـ platelets والـ macrophages احتمال ضعيف جدًا فالجرعة اللى أنا بديها عارف إنها هتشتغل بمقدار معين فدى من الحاجات اللى كانت مهمة أوى إنهم وفروا كتير جدًا، طبعًا باعتبارها بلد غنية مش فارقة معاها يقعدوا فى المستشفى ميقعدوش يبقى دا من الحاجات المهمة اوى إنه بيتاخد once daily لأن الـ $t_{1/2}$ بتاعته أطول بكتير أوى من الـ high molecular weight heparin.

والميزة اللى احنا قولناها هو ان احنا مش محتاجين نعمل lab monitoring عشان هو ال action بتاعه more predictable ، ده بالنسبة للمزايا اللى موجودة فيه واخر دوا ف المجموعة دى اللى بنسميه Fondaparinux دم مش heparin على فكرة ده حاجة كدة من ال polysaccharides وملوش علاقة بال heparin بس هو نفس الفكرة ان هو بيشتغل by stimulation of antithrimbin||| زيه زى ال heparin الجديد بيشتغل mainly على factor x بردو زى ال heparin الجديد بيتاخد مرة واحدة ف اليوم تحت الجلد ال T1/2 بتاعته طويلة فممكن يتاخد once daily ، اقوى بقى من ال heparin low molecular weight يعنى كدة ال highly و ال low زى بعض ف ال efficacy مش كدا ؟ ال fondaparinux اقوى بقى يعنى ال more effective than L.M.W heparin . اخر حاجة انا عاوزك تقولى ان ده ميزة ولا عيب انه anticoagulant reversal ؟؟
عيب تمام .... ال heparin رغم كل مساوءه كنت بعرف اوقف النزيف بتاعه يعنى اقدر ان انا ادى ال antidote .. ال fondabarinux has no antidote فلو اديته لازم ابقى حريص جدا فى الجرعات والكلام ده ولو حصل نزيف اعمل ايه ؟ مفيش غير انى اوقف وادى fresh blood transfusion .. كويس يبقى ده بالنسبة للمجموعة اللى بيتقال عليها indirect thrombo inhibitor .. ال Direct thrombo inhibitors كنا قلنا اساميهم قبل كدة كان فيه دوا اسمه Hirudin فاكرين ده قولنا عليه بتاع ال #### ده وكان antigenic فمكانش مفضل اوى ... صنعوا بعد كدة بقى الحاجات اللى جاية من ال recombinant technology اللى هى صفحة 176 يعنى للى بيدور ... دوا اسمه ال Lepirudin ده hiuridin بس recombinant بعدين سمعنا عن Bivalrudin و Argatroban و Melagatran ..... خلاصة الكلام فيهم بس عشان نبقى مع بعض كدة انهم بيتاخدوا ك Anticoagulant اكيد ، يبقى هيتاخدوا عشان يمنعوا ال thromboembolism او بالتحديد ال deep venous thrombosis .... حد يقدر يقولى استعمال تانى ليهم قولناه من شويه ؟! هو انا لما بدى ال heparin كان بيحصل معاه مشاكل thrombosis مش كدا ؟ يا اما نتيجة ال heparin induced thrombocytopenia يا اما نتيجة ان مبقاش فيه Antithrombin III ... ساعتها كنت بعمل ايه ؟ بوقف ال Heparin وادى دول .... فهو بيتاخد هنا عشان اعالج مشكلة ال heparin induced thrombocytopenia ....مكتوب عندنا ف الكتاب بردو ممكن يتاخد حاجة اسمها percutaneous coronary intervention فاهمين معناها دى ؟! قولنا اما باجى اشخص امراض زى ال Angina او ال infarction او غيره من الحجات اللى بعملها استرة مش كدة ؟! بندخل سن رفيع كدة من ال femoral artery ويفضل ماشى عكس الاتجاه لحد ما اوصل لل coronary ياما اصور بس ، احقن الصبغة واصور يا اما ادى ادوية وغالبا وانا بعمل الحجات دى بحتاج anticoagulant ممكن ساعتها استعمل حاجةمن مجموعة اتل direct thrombo inhibitors اللى هى فيها الاسامى الغريبة دى ... اخر ملحوظة فيه بقى

الادوية دى كلها are excreted by the kidney mainly عشان كدة لو العيان renal impairment ممكن يحصل accumulation وممكن يحصل ساعتها ايه ؟؟ Toxicity ، اللى هى ايه بقى ال Toxicity دى ؟!! Bleeding ....

تانى محاضرة

النهاردة ان شاء الله هنكمل ال anti coagulant .... امبارح كنا بدانا ف المضوع الاول ف ال blood والاهم طبعا بالنسبة لينا ف الامتحانات فاكرين بقى ازاى قسمنا ال anticoagulant امبارح ؟ يعنى حتى اللى لسة مذاكرش لسه فيه طشاش كدة … قسمناهم بطريقتين الطريقة القديمة شوية هل بيشتغل invitro ولا invivo ولا الاتنين ؟ مين كان بيشتغل invitro بس ؟ الادوية اللى بتشتغل عالكالسيوم بس صح ؟ اللى هى هتعمل Ca precipitation يا تقلل ال ionized Ca وقولنا بقى فيه ال Oxalate وقولنا فيه sulfate والكلام ده .. دول بتوع بنك الدم وال blood transfusion مش فى جسم لانسان .. المجموعة التانية الى كانت بتشتغل invitro و invivo طبعا المشهور فيهم كان ال Heparin ، اللى كان بيشتغل vivo بس اللى هما ان شاء الله نقولهم انهاردة اللى هى مجموعة ال oral anti coagulant ، لما بدانا ف المجموعة ال parentral قسمناهم ع حسب طريقة شغلهم اللى هو بيشتغلوا مباشرة على ال thrombin وبيعملوا inhibition ليه بيقوا Direct ، كان اول واحدى ظهر كان اسممه Hirudin وبعدين ظهلر حجات recombinant اللى هو Lepirudin وال Bivalrudin وال Argatroban وال megaltaran ... المجموعة اللى شرحتها بالتفصيل اللى هى بتشتغل Indirect فكرتها كانت ايه بقى ؟! ازاى كانوا بيعملوا inhibition لل thrombin او غيره ؟ يعملوا activation ل factor اسمه antithrombin III وهو اللى بيبتدى يعمل ال action بتاعه ... رجعنا قسمنا المجموعة ال indirect على حسب طريقة شغلها .. فيه عندنا القديم اللى كان اسمه high molecular weight heparin وده كان جاى من animal source وده كان مشكلته انه بيعمل activation لل antithrombin III فيمسك بقى ف Factor x و VII و IX و XII و THROMBIN وغيره طبعا شرحناه بالتفصيل وهنفتكر ان شاء الله تانى بالمقارنه بينه وبين ال low molecular weight heparin ايه الميزة الاساسية اللى فيه ؟! اكتر ميزة مهمة فيه انه predictable ف ال pharmacokinetic وال pharmacodynamics بتاعه عشان مبيلزقش منه حاجة تقريبا ، التانى كان عمال يلزق ف plasma proteins و endothelium و platelets وغيره عشان كدة مش محتاج متابعة مش محتاج laboratory monitoring اللى كنا قولنا عليه امبارح ... اللى هو ال #### اختصار ل partial thromboplastin time كان بيتاخد مرة واحدة ف اليوم لانه كان بيمتص كويس subcustenous bioavailabilityعالية وعرفنا انه بيشتغل mainly على factor x اكتر من شغله على other factors ،هو اقوى ولا HMW؟ الاتنين زى بعض The same efficacy مفيش واحدة اقوى من التانى هو كل الفكرة بس حسنا عيوب ال heparin... اتكلمنا عن دوا اسمه fondabarinux مش heparin حاجة اسمها pentasaccharides وبردو شبه ال LMW بيشتغل maily على factor x .... كان عينه ايه ال fondabarinux ملوش antidote يعنى once حصل bleeding مش هقدر اعمل reversal بدوا و هضطر اوقف وادى fresh blood ... ده بالنسبه للى قولناه امبارح ....

انهاردة ان شاء الله هنتكلم عن المجموعة التانية بقى اللى هى ال oral عندنا فيها نقدر نقول 3مجموعات او 3 ادوية اهم دوا ف المذاكرة اسمه ال warfarin ظهر بعد كدة بقى حجات جديدة شوية نفس فكرة ال direct

thrombo inhibitor بس بيتاحد oral وعندنا ادوية بتشتغل directly بتعمل inhibition ل factor x .... اللى هما يسموهم direct oral factor x او active factor x inhibitors هنسمع كدة اسمين هتبقى ان شاء الله اخر الاحزاتن ف الاسامى بتاعة الجزء ال anticoagulant هفكركم بيهم تانى انهاردة ان شاء الله .... نرجع بقى نتكلم تانى عن ال warfarin دوا مهم جدا ف الامتحانات الجزء بتاع ال anticoagulant بييجى منه warfarin or heparin or compare وهنركز ف ال warfarin على حاجة اسمها drug interaction .... عاوز اطمنكوا ان مشكلتنا ف الفارما مش ف النظرى هى المشكلة ف ال mcq لان الاسامى كتيرة لكن النظرى الاسئلة بتبقى معروفه وبيتحدد مواضيع ..بقالنا سنتين ييجى راس السؤال ثابت يعنى يقولك give an account on drug interaction of ويروح مديك اسم دوا او اتنين او mechanism of action يعنى حتى مبقاش ييجى ع اسم دوا .... كان زمان يجيبلك سؤال وتقعد تكتب ساعة وسوية ف دوا بعد كدة بدانا نجيب جزء من الدوا مثلا يسالك عن ال pharmacodynamics وبس كدة .... وبعد كدة بقى الاختراع اللى من 3 سنين انى اثبت راس السؤال واحط تحته ادوية فمتقلقوش يعنى من موضوع النظرى ده خالص .... المهم بقى ان ال warfarin ده تقريبا لما اتغير نظام الامتحان بقى كل مرة بيتسال drug interaction ......

طيب احنا مش هنبدأ بالـdrug interactions، هو كتاب القسم بقى إيه لما جه يتكلم عن الـwarfarin قالك انظر الجدول، وبعدين نرجع إن شاء الله عن الجزء المهم بتاع الـdrug interactions

Warfarin

الـWarfarin على فكرة اسمه التجارى الـmarivan من الأسامى التجارية المشهورة أوى، ده الاسم التجارى بتاع الـwarfarin اللى موجود عندنا.

نيجى بقى نتكلم بالـscheme بتاعنا كده إن شاء الله، أول حاجة فى الـWarfarin وعايز الناس تبقى مصحصحة وتفكرنى بالـHeparin بالمرة

Source:

الـHeparin كان animal

النهاردة لما نتكلم عن الـwarfarin فهو **synthetic origin**، بيتصنع فى مصانع الأدوية ملناش علاقة بيه

* على فكرة أول لما اكتشفوا الـoral anti-coagulant كانت صدفة غريبة جداً، لقوا إن فى بعض الأغنام والماشية لما بتاكل نباتات معينة بتموت من النزيف، فبدأوا يدوروا فى النباتات دى لقوا إن فيها مركبات بتعمل anti-coagulation، طلعوها فى الطب بس كانت toxic أوى فبطلوها، يعنى مبقاش حد بيستخدم الـanti coagulant الـoral اللى جاية من plant origin، كل اللى موجود دلوقتى اللى هو الـWarfarin وده of a synthetic source

Chemistry:

لما نيجى نتكلم عن الـchemistry بتاعة الـwarfarin، مفيش فيه حاجة مهمة أوى غير إن أنا أعرف إن هو **cumarine derivative**

Pharmacokinetics:

حاجة مهمة بقى الحقيقة فى الـwarfarin، وفيها إن شاء الله كذا نقطة مهمين أوى وعايزكم إن شاء الله تركزوا معايا علشان نوفر على نفسنا مجهود فى الجزء بتاع الـdrug interactions اللى جاى

أول معلومة في الـkinetics هى الـabsorption:

إن هو **well absorbed orally**، الدوا ده لما بيتاخد بيُقال إن هو completely absorbed من الـGIT

أنا عايزك تفكر هنا فى drug interaction!

يعنى يحصل إيه لو اديّت الـwarfarin مع دوا يمنع امتصاصه من الـGIT؟!

معلش يعنى أنا مش عايز أشتتكم أوى بس احنا هنرجع نتكلم عن الـdrug interactions بالتفصيل، هناخدها كده يعنى step by step

فى دوا فى الطب اسمه **cholestyramine**، الدوا ده هنسمعه فى علاج الـhyperlipidemia والدوا ده يمكن الناس سمعته قبل كده، أشهر دوا بيمنع امتصاص أى دوا تانى، كويس!

يبقى أنا لو باخد الـwarfarin وباخد معاه cholestyramine يبقى أنا منعت امتصاصه،

مفهوم يا جماعة!

يبقى أول حاجة فيه إن هو well absorbed orally قصادها كده هيبقى فيه مشكلة لو اخدته مع دوا يمنع امتصاصه زى الـcholestyramine

1- طيب تعالوا بقى نبص على النقطة التانية فى الـkinetics اللى هى الـdistribution:

أنا يهمنى هنا حاجتين والحقيقة هنا الاتنين مهمين جداً جداً

• بيعدى الـplacental barrier و 100% **teratogenic**، لو بصيت فى الجدول اللى معاك ده هتلاقيه تقريباً كاتب معلومة سابقة لأوانها شوية، لما اتكلم على الـsource of warfarin قالك معلومة كده إن الـFDA قالت إن الدوا ده فى الأدوية اللى بيسموها الـ **category X**

الاختصار ده food & drug administration، بس دى بتاعة أمريكا مش بتاعتنا وطبعاً لما أمريكا تقول حاجة كلنا بنسمع الكلام يعنى!

فهم قالوا إن الدوا ده مؤكد إنه teratogenic

سمعتوا فى الـGeneral عن الـX category بتاعة الـdrugs؟ مسمعناش؟!

يعنى لما أقول الدوا ده safe ولا toxic فى الـpregnancy كان بتتصنف الأدوية إلى مجموعات بيسموها categories، كان فى حاجة اسمها ... ,category A, B, C

مقولناش خالص؟! أكيد قلناها، أكيد اتسحبت فى لسانى مرة وقلتها من غير أى داعى

* أخطر مجموعة اللى هى category X دى اللى مؤكد إنها teratogenic

الـD فيها احتمال عالى teratogenicity

الباقيين بقى الـA ملوش teratogenicity لا فى الإنسان ولا فى الـanimals ولا غيره

الـB بدأ يظهر فى مشاكل فى الـanimals لكن الـhumans مش مؤكدة أوى أو مش موجودة وهكذا

* تخيل بقى الـWarfarin ده category X

يبقى أول معلومة فى الدوا ده إن شاء الله إنه ممنوع تماماً فى الحوامل.

طب أعمل إيه فى الست الحامل دى اللى محتاجة anti-coagulant؟!

← Heparin،

امبارح قلنا إن الـheparin فى الكتاب بتاعنا مبيعديش الـplacental barrier وهو ده اللى يتاخد during pregnancy، معلومة فى منتهى الأهمية

طيب خلصنا كده جزء الـdistribution إنه بيعدّى الـplacental barrier

•النقطة التانية إنه **highly bound to plasma protein**

مش مهم الرقم هتلاقى مكتوب فى الكتاب مش فاكر 99% مش كده!

هى دى معناها إيه؟

معناها إن الدوا لما بيوصل للـplasma 99% منه بيبقى ماسك على الـplasma proteins و1% منه هو الـfree، برده ملوش قيمة يعنى الرقم ده مبيعبرش عن حاجة.

أنا حكمى على الدوا اللى ماسك على plasma proteins:

اللى هو ماسك أوى على الـplasma proteins بيقولوا عليه high affinity

واللى ماسك كده مش ماسك نفسه أوى يعنى ممكن يتزاح بيقولوا عليه low affinity

الـGeneral واضح أوى إن هو مهم واللى محضرش ممكن يلم كده أى معلومات فى السكة إن شاء الله

* الـWarfarin بالرغم إنه very highly bound to plasma proteins ولكنه ماسك بـ**low affinity**، الرابطة ما بينه وبين الـplasma albumin رابطة ضعيفة بحيث إنه هيتزاح بأدوية كتيرة جداً جداً فى المنهج

الـwarfarin ده أنا آسف فى اللفظ بس بيقولوا عليه الملطشة أى دوا يدخل على الـplasma proteins ويلاقى warfarin يروح طارده وقاعد مكانه

مين فاكر بقى الأمثلة المشهورة اللى هو ليها high affinity to plasma proteins وبتزيح other drugs؟

لأ الـdigoxin كان غلبان وبيتزاح هو كمان

← فى حاجتين مهمين أوى أنا عايزك لغاية أما نوصل للـdrug interactions تفتكر الـ**NSAIDs** من أقوى مجموعات الأدوية اللى ماسكة على الـplasma proteins وممكن تطرد أى دوا تانى

← المجموعة التانية مجموعة اسمها الـ**sulfonamides** مجموعة فى المنهج إن شاء الله جاية فى الـanti-biotic أو فى الـchemotherapy

دول أشهر مجموعتين!

طيب أنا عايز حد يتخيل معايا كده:

* عيان بياخد warfarin –وده مزعج زى ما هنشوف دلوقتى- والدنيا اشية حلوة،

وبعدين اضطر ياخد non-steroidal ياخد aspirin أو whatever بقى الاسم

أو اضطر ياخد sulfa عنده infection فكتبوله sulfonamide،

إيه اللى هيحصل؟! متخيلين إيه يحصل؟

يعنى آدى plasma protein أهى وآدى الـwarfarin كان ماسك عليها الجزء الـbound ده،

طبعاً كلكم عارفين ده جزء inactive مبيشتغلش، ده عبارة عن مخزن كده للدوا والجزء الـfree هو اللى بيشتغل

طيب أنا جيت عملت إيه؟!

← جيت اديّت دوا تانى وليكن مثلاً aspirin أو غيره من الأدوية اللى احنا قلناها، الـAspirin هيروح

طارد الـwarfarin ويقعد هو مكانه

إيه اللى حصل؟!

جزء كبير من الـwarfarin bound اللى مكانش بيشتغل تحول لـwarfarin free اللى هو الـ active warfarin

كأنك عملت إيه بالظبط؟!

كأنك زودت الـdose، دخل العيان منك فى toxicity اللى هى على شكل نزيف، تلاقى العيان ده بدأ ينزف

يبقى ده drug interactions هيتكرر معانا إن شاء الله كذا مرة، افتكر بقى حاجات الـcompetition على الـplasma proteins

طيب إيه الحل؟!

أنا مضطر أدّى warfarin ومضطر أدّى معاه دوا تانى من الأدوية اللى بتزيحه من على الـ plasma proteins!

← ساعتها you have to reduce the dose of warfarin،

هو ده اللى هيتزاح وهو ده اللى هيعلى مستواه فى الـplasma

2- تعالوا نبص بقى على النقطة التالتة فى الـkinetics اللى هى الـfate:

الدوا ده is metabolized by **hepatic** microsomal enzymes

بيتكسر بالـenzymes بتاعة الـliver،

* بس ليها أو هتوجهنى لـdrug interaction متوقع تماماً، أنا عندى حاجة فى المنهج كده اسمها **hepatic microsomal enzymes inducers**، يمكن أشهر مثالين كده :

حاجة اسمها الـbarbiturates أدوية بتتاخد كمنومات و مهدئات ومش عارف إيه،

ودوا اسمه rifampicin يمكن سمعنا عنه، ده دوا بيعالج الـT.B يعنى anti-bacterial

دول بينشطوا الـliver enzymes

افرض بقى أخدت warfarin مع دوا من دول، متوقع إيه؟!

← تكسير الـwarfarin هيزيد يعنى الـwarfarin اللى باقى شغال قليل، يبقى أبص ألاقى العيان ده مُعرض لجلطة،

يبقى الحل زود جرعة الـwarfarin

* العكس بقى، فيه **HME Inhibitors** وأنا مش هروح بعيد، أنا هقولك مثالين قريبين أوى للى حضروا الـGIT:

فى دوا اسمه Cimetidine، ده إيه؟! ده H_2Blocker أشهر واحد وأوحش وأقدم وكل حاجة

ودوا اسمه Omeprazole، ده PPI، لو رجعنا كده إن شاء الله النهارده بصيت يعنى لو تحب تراجع كده هتلاقى مكتوب إن الـOmeprazole بيقلل الـmetabolism بتاع أدوية وكان مكتوب الـwarfarin من ضمنها، وكان مكتوب فى الـcimetidine نفس المعلومة دى

يبقى مع الـinducers لازم increase the dose،

← لكن مع الـinhibitors خلى بالك بقى ده أنت بتعرض العيان كده لارتفاع مستوى الـwarfarin فى الـblood فقد يؤدى لـbleeding

3- آخر حاجة بقى فى الـkinetics هى الـexcretion:

الدوا ده مبينزلش مع الـbreast milk

* هو الـHeparin كان بينزل ولا مكانش بينزل؟ ← برده مكانش بينزل، يبقى مفيش مشكلة فى الاتنين

الـmetabolites بتاعة الـwarfarin بتنزل فى الـurine

يعنى الـwarfarin معتمد أساساً على الـliver metabolism

* الـHeparin كان الـfate بتاعه إيه؟

← يتكسر لحاجة اسمها uroheparin لكن فى جزء منه بينزل unchanged

تفرق إيه معاك كـدكتور؟!

← إن اللى كان بياخد heparin:

كنت أخاف لو هو عنده liver أو kidney disease لأن هو معتمد على الاتنين

← لكن اللى بياخد warfarin:

مش مهم معايا الـkidney سليمة ولا لأ، لأن اللى نازل فيها warfarin متكسر نازل inactive مش هيعمل حاجة

ودى برده من الحاجات المهمة أوى، فيُقال بقى إن جزء منه منه بينزل عن طريق الـstools مش هتفرق معانا كتير

يبقى ده بقى بالنسبة للـpharmacokinetics وعرفنا من خلالها شوية كلام عن الـdrug interactions مهمة

عندنا بقى لو مشينا بالترتيب بتاع الكتاب

Onset and Duration:

مين فاكر الـHeparin كان أخباره إيه فى الـonset؟

←immediate after I.V ، وكان سببها مش بس علشان بيتاخد I.V علشان بيشتغل على الدم على طول على حاجة already present فى الـblood اللى هى anti-thrombin III

← وكان مكتوب فى الـHeparin القديم ده إنه short duration، ودى كانت من عيوبه إن أنا مضطر أكرر الجرعات أو أدّيه بقى I.V infusion ولازم أقعد العيان فى المستشفى

* لو بصينا على الـwarfarin أبص ألاقى مكتوب كده إن هو **delayed onset**، مش كده!

و delayed بمعنى إيه بقى؟!

ممكن تبقى أيام، ممكن يشتغل بعد one or two days مثلاً وساعات أكتر

ودى الحقيقة ليها تفسيرين:

يمكن قلناها مرة كده بسرعة

← الـwarfarin لما نيجى نشرحه إن شاء الله دلوقتى هتلاقى فى الـmechanism هو بيمنع تكوّن coagulation factors from liver، بيروح على الـliver وهنشرح إن شاء الله الـmechanism بالتفصيل، ده مهم أوى، بيروح يمنع تكوين coagulation factors جديدة إنها تتحرك من الـliver للـblood،

لكن الـalready formed coagulation factors اللى كانوا متصنعين قبل كده قبل ما أدّى الـwarfarin لسه

موجودين فى الـblood، مفهوم!

يبقى هو منع الجديد لكن القديم لسه شغال، يبقى مش هيبان شغلى غير لما القدام اللى موجودين فى الـblood دول يتكسروا،

وده ممكن ياخد average كده كذا يوم، يبقى علشان كده بقى ده من ضمن الأسباب اللى بتفسر هو ليه delayed، بيشتغل مش مباشرة على الدم،

لأ، بيشتغل على الكبد ويمنع تكوين new coagulation factors

← السبب التانى سبب غلس بصراحة وليه علاقة بالـGeneral Pharmacology،

فاكرين حاجة فى الـGeneral اسمها الـT 1\2 ده زمن الدوا بيبقى تركيزه بيقل للنص،

معظم الأدوية أو كلها بتبتدى تشتغل لازم توصل فى البلازما لتركيز بيسموه steady state concentration،

يعنى ده تقريباً الـtherapeutic level بتاع الدوا فى البلازما علشان يبتدى يعمل effect بيوصل لتركيز شبه ثابت فى الـplasma يسموه كدهCSS ،

لقوا بحسبة بسيطة كده إن معظم الأدوية علشان توصل للتركيز ده محتاجة من T1\2 (4-5)،

يبقى أنا أى دوا أعرف الـT1\2 بتاعته أقدر أعرف هو امتى يبتدى يشتغل

هو امتى يوصل للـCSS؟!

هقولك كده تقريبا يعنى، الـWarfarin هو variable شوية فى الـ T1\2 لكن هعتبر الـaverage بتاعته one day

مثلاً 24ساعة يبقى امتى يبتدى يوصل للـCSS؟!

بعد 4-5 أيام، يعنى لو حصل واتسألنا:

Give reason، ليه الـwarfarin← has delayed onset of action؟!

أنا مش عارف برده السنادى، احنا بقالنا 3 سنين فى سؤال كامل give reason بعشر درجات،

يدّيك معلومات كده وتقول سببها، ساعات يبقى قول true or false المعلومة دى وقول السبب بتاع إجابتك،

فجزء التفكير ده شوية مطلوب يعنى جزء إنى أبقى عارف ده "ليه؟!" مهم

تفتكر لو اتسألت كده بقى إن ليه الـwarfarin has delayed action؟!

فى سببين:

← السبب الأول إن هو بيشتغل by inhibition of synthesis of new coagulation factors لكن doesn't affect the already formed factors، فـ you have to wait لحد ما يحصلها degradation

← السبب التانى إنه has long T1\2 ودى معناها غن أنا محتاج وقت شوية لحد أما أوصل لما يُسمّى بالـCSS

* الـWarfarin بيكون **long duration**

عايز بقى تفسير الـlong duration:

← إن هو ماسك أوى على الـplasma proteins،

بتفرق إيه معانا يعنى؟

معناها إن معانا store كتير، الـplasma proteins دى لما الدوا يبقى ماسك عليها نقول عليها store أو reservoir، مش كده!

فـأنت مخزن الدوا، أنت وقفت النهاردة تدّيه للعيان بس هو لسه متخزن على الـplasma proteins شوية دوا،

فعقبال بقى لما يتفكوا من الـplasma proteins ويروحوا يتكسروا ممكن ياخد وقت
فى سبب تانى أهم من كده،
حد قال علشان بيمنع الـsynthesis!! لأ، الـsynthesis مش بياخد وقت أوى لأن هو أصلاً مش irreversible،
هو بيـcompete مع vitamin K على خطوة معينة، once إنه وقفته هيرجع الـliver يكون تانى
← هى نفس فكرة الـT1\2 و الـCSS، أنت عارف لما أوقف الدوا امتى الجسم يتخلص منه تماماً؟
هى هى بعد T1\2 (4-5) بالظبط، يعنى أنت وقفت النهارده الـwarfarin،
موجود عندك فى الـlevel الـCSS فى الـplasma بعد one T 1\2 هينزل لـ 50% منه ضاع،
وبعدين بعد One T 1\2 ينزل لـ 25 %، بعدين واحدة كمان ينزل لـ12.5 %، يعنى تحسب 50% من اللى باقيلك،
وأبص ألاقى بعد T 1\2 (4-5) مفيش warfarin فى الدم،
بما إن الـT 1\2 شوية طويلة اللى هى تقريباً one day فأنا قدامى 4-5 أيام to eliminate the warfarin
صعب الكلام ده يا جماعة! طبعاً أنا عارف إنه كان هيبقى أسهل شوية، الـGeneral فيه حتت صعبة لو جت فرصة إن شاء الله نشرحها بالتفصيل
ده بالنسبة للـonset والـduration، طبعاً فيه فرق كبير بينه وبين الـHeparin،

يبقى مين الأحسن؟! الـHeparin ولا الـWarfarin؟!

← والله لو أنت مستعجل يبقى الـHeparin،
لو مش مستعجل وعايز حاجة maintenance سهلة كده تتاخد oral يبقى الـwarfarin وعلشان كده قلنا غالباً بيبدأوا مع بعض الاتنين

Actions:

بالنسبة بقى للجزء المهم فى الكلام اللى هو الـactions
- هو بيشتغل **in vivo بس**.
- تعالوا بقى نشوف طريقة شغله بالتفصيل على الـliver:

هى حاجة ليها علاقة بـVitamin K، أنا فكرت الحقيقة الأول إن أنا أبدأ بـvitamin K نتكلم شوية عنه بس قلت كده كده هييجى فى الكلام إن شاء الله، فمعلش يعنى هى يمكن مش موجودة بشكل واضح فى الكتاب أوى فيعنى نفهمها بس، احنا مُطالبين بمعلومات الكتاب لكن اللى يحب يفهمها بس

Vitamin K

1- مين فاكر الـsource بتاع vitamin K؟!
كان ليه 2 sources:
← dietary source، موجود فين فى الأكل؟
فى الـgreen vegetables، أى حاجة خضرا يعنى جرجير بقى خس بقدونس أى حاجة يعنى
← و الـsource التانى مهم برده الحقيقة، بيتصنع بالـbacterial flora بتاعة الـGIT
طيب! علشان لما أقل أسباب نقص vitamin K تكون أنت جاهز،
يعنى يبقى هو جاى من الأكل وعلى فكرة بنحتاج كمية صغيرة جداً فى الـdiet، وجاى عن طريق

synthesis by bacterial flora

-2 النقطة التانية فى vitamin K هو إنه fat soluble vitamin، علشان يبقى absorbed محتاج bile ومحتاج تكون الـintestine سليمة.

-3 لو الكلام ده موجود vitamin K هيروح على الـliver، يبتدى يحصل بقى اللى احنا عايزينه اللى هو تصنيع الـcoagulation factors from vitamin K

خلى بالك بقى هو لما بيروح على الـliver هو تقريباً شكله inactive،

يعنى vitamin K اللى أنا أخدته فى الأكل أو اللى صنعته الـbacterial flora ده مهواش شغال، لازم يتحول لـ active form اللى هو reduced vitamin K، ساعات بيسموه hydroquinone علشان لما نقراها فى الكتاب إن شاء الله متتخضش، هى عبارة عن إنه حصل reduction للمركب بتاع vitamin K

مين اللى بيعمل كده؟ هيبقى اسمه إيه الـenzyme؟!

← vitamin K reductase، الـreduced vitamin K اللى هو الـactive form بيعمل حاجة مهمة أوى نقول عليها activation أو هى هى نفس المعنى بيعمل carboxylation، يحط carbon أو CO على الـcoagulation factors الآتية: II, VII, IX, X

* يبقى الـaction بتاع vitamin K إنه يعمل activation، يعنى على فكرة هو مش بيصنع الـfactors، الـliver هو اللى بيصنعها لكن vitamin K هو اللى بيخليها active عن طريق إنه بيعمل carboxylation، وعلى فكرة هو بيعمل كمان carboxylation لحاجة اسمها C وProtein S اللى هم الـanti-coagulant proteins

-4 طيب أنا اللى يهمنى إن vitamin K ده بعد ما عمل كده حصله إيه؟!

بعد ما طلع منه الـcarbon ويمكن كمان استقبل O_2 يتحول لحاجة اسمها vitamin K epoxide،

الـvitamin K epoxide ده inactive برده ولازم يحصله reduction تانى إلى vitamin K بـenzyme اسمه vitamin K epoxide Reductase

صعب الكلام ده؟ هو صعب وغلس أكيد يعنى مش لطيف أوى!

*الـvitamin K حصله absorption، راح على الـliver،هو نفسه inactive فيحصله reduction لـ active form بـ-enzyme اسمه vitamin K reductas ، وده هو أساس الشغل بقى هو اللى بيعمل activation أو بين قوسين carboxylation لـfactors II, VII, IX, X- ، بعد ما عمل carboxylation هو نفسه تحول لمركب تانى برده inactive اسمه vitamin K epoxide اللى يرجع تانى يحصله activation by reduction، ويبقى اسم الـenzyme هنا vitamin K epoxide reductase

طيب فين بقى الـwarfarin فى الموضوع ده؟!

الـwarfarin كيميائياً شبه vitamin K، شبه بعض فى الـstructure أوى يبقى العلاقة بينهم إيه؟

هيبتدوا يتخانقوا مع بعض على الـenzymes يعنى يحصل **competitive inhibitor** أو competitive antagonism، تكون المحصلة بالنسبالى إن الـenzymes أو الـreductases دول معادوش شغالين، بدل ما كانوا بيشيلوا vitamin K يحولوه لشكل تانى، هم انشغلوا دلوقتى بالـدوا بقى الـsubstrate بتاعهم دلوقتى هو الدوا اللى أنا اديته من برده وشغلهم الأساسى إنهم يعملوا activation لـvitamin K مبقاش موجود يبقى أنا معنديش reduced vitamin K، معنديش قدرة إن أنا أعمل carboxylation للـcoagulation factors

طيب!

تعالى كده لو سألتك عايزك تقولى بشكل مبسط أوى إيه الـfactors اللى ممكن تعمل حاجة اسمهاhypoprothrombinemia ؟!

هو يعنى إيه؟!

← Prothrombin قليل فى الدم

إيه بقى اللى ممكن يعملى ده؟!

- هو طبعاً أهم سبب تقولولى نمرة 1 كده قبل ما اتكلم، الـ**Warfarin** طبعاً ده هو ده موضوعنا

إيه تانى بقى!

- يعنى لو خدتها من أول هنا كده، الـvitamin K ده بيـactivate الـprothrombin موجود فى الأكل وموجود إنه بيتصنع من الـbacterial flora،

ميبقاش فى vitamin K لو فى:

dietary intake قليل، وده مش مهم لأن أنا محتاج جرعات صغيرة

الأهم الـbroad spectrum anti-biotic، قاعدة بقى كده إن شاء الله إن أى anti-biotic← broad spectrum بالذات لو مكانش بيمتص كويس من الـGIT، هو قاعد فى الـGIT و عمّال يبوظ جوا فى الـflora فممكن يعمل inhibition على الـsynthesis vitamin K فتلاقى العيان دخل فى hypoprothrombinemia